

발효홍삼이 우울에 미치는 효과는 지질을 매개로 나타난다

이광조¹, 지근억^{1,2}

¹서울대학교 생활과학연구소 식품영양학과, 서울 151-742, 대한민국 · ²(주)비피도 연구소, 강원 홍천 250-804, 대한민국
doi:10.1179/1476830513Y.0000000059

목적. 피질-변연계 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축은 우울의 원인과 치료에서 중요한 영역으로 떠올랐다. 이 연구의 첫 번째 목적은 호르몬, 에너지원, 무기질이 우울과 인과관계를 가진다는 가설을 검증하는 것이었다. 두 번째 목적은 발효홍삼(fermented red ginseng, FRG) 섭취가 그 인과관계에 영향을 주는지를 검증하는 것이었다.

방법. 폐경후 여성 93명을 무작위로 두 군으로 나누어, 한 군(49명)에는 FRG 캡슐을, 다른 군(44명)에는 위약 캡슐을 2주간 공급하였다. 연구 전후에 참여자는 벡 우울척도(Beck depression inventory, BDI) 설문에 직접 응답하였고 이어서 채혈하였다. 구조회귀모형을 설정하였다. 원인 잠재변인은 호르몬(ACTH, 코르티솔), 에너지(LDL 콜레스테롤, 총콜레스테롤, 혈당), 무기질 1(칼륨, 나트륨, 염소, 철), 무기질 2(마그네슘, 칼슘)였고, 결과 잠재변인은 인지적 우울(cognitive depression, CD)과 신체적 우울(somatic depression, SD)이었다. 최종 모형의 적합도는 양호하였다(RMSEA=0.033, CFI=0.877, TLI=0.870).

결과. CD에 대한 에너지 요인의 구조회귀 경로는 FRG군(0.259)과 위약군(-0.201) 사이에서 유의한 차이를 보였다. 에너지 요인에 대한 총콜레스테롤(1.236)과 LDL 콜레스테롤(1.000)의 요인부하량은 포도당(0.166)보다 훨씬 높았다.

결론. 본 모형의 분석에 근거할 때, FRG 섭취가 인지적 우울에 미치는 효과는 주로 콜레스테롤에 기인하는 에너지 요인을 매개로 나타났다.

중심어: 콜레스테롤, 우울, 발효홍삼, 다중대체, 구조방정식모형

서론

우울에서 모노아민 이론의 한계

세계보건기구(WHO)는 우울을 "우울한 기분, 흥미나 즐거움의 상실, 죄책감이나 낮은 자존감, 수면 또는 식욕의 장애, 낮은 에너지, 집중력 저하를 나타내는 흔한 정신질환"으로 정의한다[1]. 우울로 진단되는 환자가 늘어나면서 우울 발생에 대한 우려도 커졌다[2].

우울 치료의 표준적 의학 모형은 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 같은 모노아민 신경전달물질의 기능을 정상화하는 것이다[3]. 그러나 이 방식의 바탕이 되는 모노아민 가설에는 몇 가지 한계가 있다. 낮은 유효율, 증상 개선까지 수 주가 걸리는 긴 기간, 그리고 초조·오심·성기능장애 같은 부작용이 그것이다[4].

변연계 HPA 축, 호르몬, 우울

피질-변연계 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 회로는 우울의 원인을 규명하기 위한 중요한 연구 영역으로 떠올랐다. 뇌졸거를 둘러싸는 변연계에는 띠틈랑, 편도체, 해마, 시상하부, 시상앞핵이 포함된다. 변연계와 HPA 축의 일부 영역은 뇌실주위기관(circumventricular organs, CVOs)으로 이루어진다. CVOs는 혈액뇌장벽을 낮출 수 있으며 순환하는 호르몬, 에너지원, 무기질의 영향을 받는다[5].

여러 호르몬이 변연계의 기능에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어 편도체와 해마에는 글루코코르티코이드수용체(GR)가 높은 농도로 존재하며[6], 병적으로 높은 농도의 코르티솔은 세포자멸 신호를 통해 뉴런을 손상시킬 수 있다[7,8]. 이처럼 손상된 변연계는 우울을 유발할 수 있다. 우울 환자는 편도체 부피가 감소하는 경향을 보이며[9], 해마 부피의 위축 정도는 우울 증상의 기간·중증도에 비례하는 것으로 보고되었다[10].

대뇌피질, 에너지, 우울

전전두피질(prefrontal cortex, PFC)이 사고·정서·행동·의사결정을 조절한다는 것은 잘 알려져 있다. 기능적 자기공명영상 연구에 따르면 우울 환자는 건강한 대조군에 비해 배외측·배내측 PFC 영

역의 혈액 공급과 에너지대사가 감소해 있었다. 나아가 이 영역이 정상화되었을 때 우울 증상이 개선되었다[11].

무기질과 우울

철, 칼륨, 나트륨, 마그네슘, 염소, 칼슘은 뉴런의 활동전위와 시냅스 소통을 비롯한 기능에 필수적인 구성요소이다. 우울 환자는 혈청 페리틴 농도가 낮은 것으로 보고되었다[12]. 철 결핍의 증상은 우울 발병 초기에 나타나는 증상과 유사하며, 비타민을 포함한 철·아연 보충이 우울 증상을 완화하는 것으로 나타났다[13].

또 다른 예는 이온화 마그네슘-ATP로부터의 생체에너지 방출이다. 우울 환자에서 ATP 농도의 감소가 확인되었고[14], 이들 환자에게 마그네슘을 보충하였을 때 항우울 효과가 나타났다는 보고도 있다[15].

홍삼이 호르몬·에너지원·무기질·우울에 미치는 효과

아시아, 특히 한국·중국·일본에서 인삼은 가장 널리 쓰이는 약용 보충제의 하나였으며 그 사용 기록은 2,000년 전으로 거슬러 올라간다. 최근에는 서구에서도 인삼의 인기가 높아져, 2003년 미국에서 판매량 상위 10개 약용 보충제에 들었다[16].

인삼의 주된 약효 성분은 스테로이드 구조를 가진 진세노사이드이며, 체내 호르몬·에너지대사·무기질 농도와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 진세노사이드 Rh1[17]과 Rg3[18]은 에스트로겐수용체(ER)의 리간드로, Rh2[19]와 화합물 K[20]는 GR의 리간드로 작용한다. 따라서 일부 진세노사이드가 변연계 HPA 축 뉴런의 ER 또는 GR를 매개로 우울의 구성요소나 정도에 영향을 줄 수 있다는 가설을 세울 수 있다. 실제로 Rg1이 신경세포의 세포자멸을 감소시키며 이 감소가 ER와 GR를 매개로 한다는 보고가 있다[21]. 또한 Rb1과 Rg3는 글루코코르티코이드 활성과 관련된 신경독성을 완화하였다[22].

둘째, 인삼은 혈당을 낮추고 인슐린저항성을 감소시키는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 홍삼의 조사포닌 추출물을 늙은 암컷 흰쥐에 투여하였을 때 혈당이 148에서 124 mg/dL로 감소하였다[23]. 잘 조절되는 제2형 당뇨병 환자군이 홍삼을 섭취한 연구에서는 건강한 대조군에 비해 공복 혈장 인슐린(PI)이 8–11% 감소하였고, 75

g 경구당부하검사로 측정된 PI는 33~38% 감소하였다[24]. 혈당 뿐 아니라 지질 농도도 홍삼 섭취의 영향을 받았다. Lee 등[25]은 시험관 연구에서 홍삼이 지질 산화를 자극함을 보고하였다.

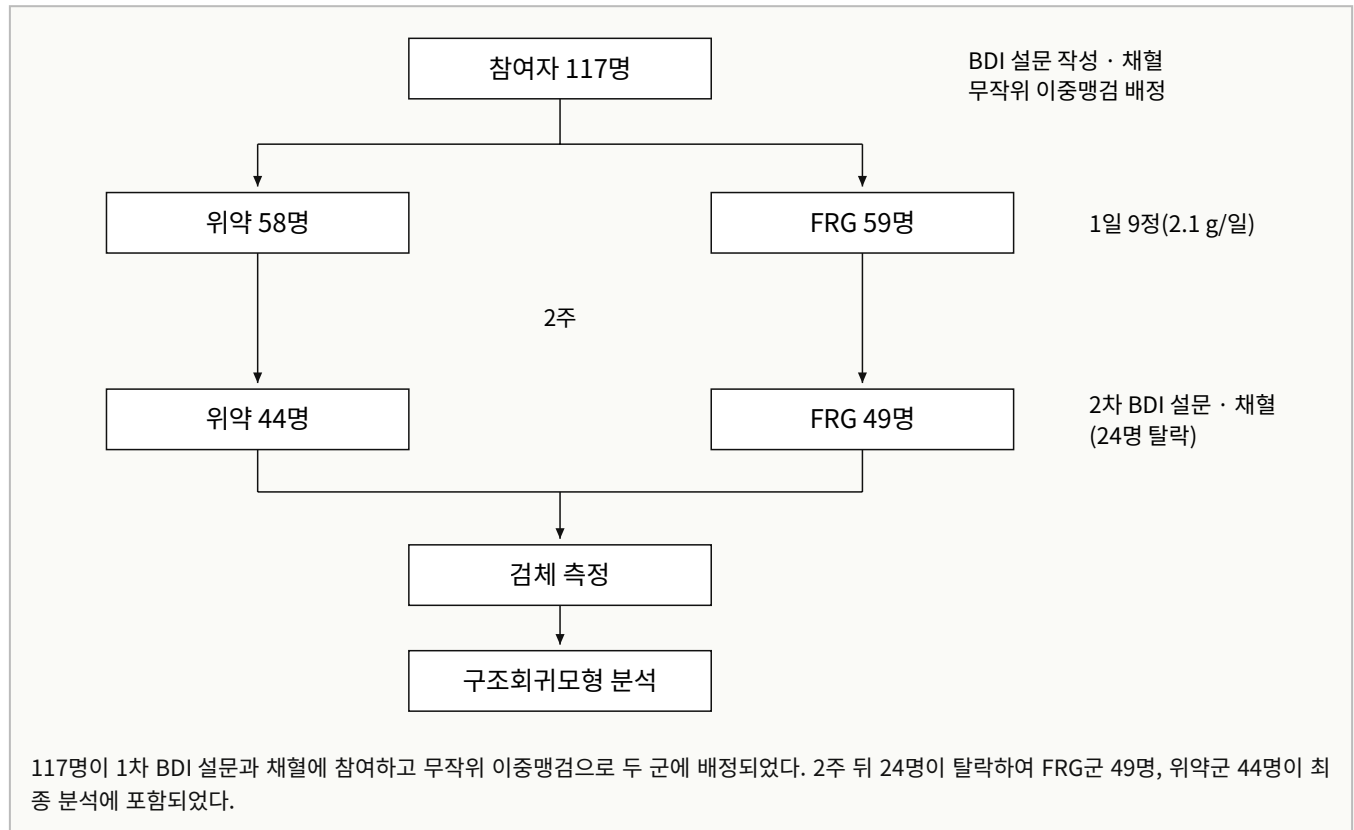
셋째, 인삼 처리는 흰쥐 뼈의 무기질 농도를 변화시켰다. 예를 들어 홍삼 조사포닌 추출물을 높은 암컷 흰쥐에 투여하였을 때 넓적다리 뼈의 나트륨 이온이 3.0에서 5.8 mg/g으로 증가하였다[23].

연구 목적과 가설

이 연구의 첫 번째 목적은 우울(벡 우울척도, BDI로 대표됨)과 호르몬·에너지원·무기질 사이의 관계를 검증하는 것이었다. 문헌에 근거한 연구가설은 (1) 호르몬이 변연계 HPA 축의 ER 또는 GR를 매개로 우울에 영향을 준다, (2) 에너지원이 중추신경계(CNS)를 매개로 우울에 영향을 준다, (3) 무기질이 활동전위 또는 시냅스 기능을 매개로 우울에 영향을 준다는 것이었다.

두 번째 목적은 발효홍삼(FRG) 섭취가 호르몬·에너지원·무기질과 우울 사이의 인과관계에 영향을 준다는 가설을 검증하는 것이었다.

그림 1. 연구의 흐름



이후 117명을 이중맹검 무작위 배정(추첨)으로 두 군으로 나누었다. 참여자의 신체계측 자료는 부록 1에 제시하였다. 두 군 모두 겉모습이 같은 캡슐을 2주분 받았으며, 실험군(59명)은 동결건조 FRG 분말이 든 캡슐을, 대조군(58명)은 식용 전분이 든 위약 캡슐을 받았다.

FRG 캡슐 1정에는 FRG 분말 235 mg이 들어 있었다. FRG 분말의 성분은 조사포닌 258.6 mg/g, 화합물 K 57.05 mg/g, Rg3 53.85 mg/g, Rh2 11.97 mg/g, Rg2 5.72 mg/g, Rh1 2.99 mg/g, Rb1 0.023 mg/g이었다. 각 군은 하루 총 9정(1회 3정, 1일 3회)을 복용하였으며, 실험군의 하루 총 섭취량은 FRG 2.1 g이었다.

스테로이드 약물을 장기간 섭취할 때 나타날 수 있는 여러 부작용을 고려하여[26], 홍삼 섭취에서 보고된 부작용은 적었음에도 2주

연구가설은 일부 진세노사이드가 호르몬·에너지원·무기질이 CNS에 미치는 효과를 통해 우울에 영향을 준다는 것이었다.

방법

참여자 선정 기준

이 연구는 삼육대학교 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다. 50세 이상 여성을 모집하였다. 모든 참여자는 고혈압·당뇨병 등의 질환이 없어야 했고, 어떠한 약물이나 보충제도 복용하지 않는 상태여야 했다.

연구 절차

총 117명(평균 연령 58.4세, 표준편차 5.6, 범위 50~73)이 1차 채혈에 참여하고 BDI 설문을 작성하였다. 채혈은 8시간 야간 공복 후 오전 8시에서 10시 사이에 실시하였다. 참여자는 채혈 전에 BDI 설문에 직접 응답하였다(그림 1).

간의 FRG 섭취가 충분하고 적절한 용량이라고 판단하였다. 2주 후 2차 채혈 과정에서 24명이 탈락하여, 최종 분석 대상은 FRG군 49명, 위약군 44명이었다(그림 1).

심리 변인

BDI는 21개 문항으로 구성되며 각 문항은 4점 척도(0~3)로 측정된다. 점수가 높을수록 우울 증상의 빈도와 심각도가 크다. 21개 문항의 총점 범위는 0~63이다.

생물학적 변인

혈액 검체는 녹십자의료재단(경기도)에서 분석하였으며, 측정 기기·시약·방법은 부록 2에 제시하였다.

통계 분석

자료는 SPSS(version 11.5, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용한 공분산분석으로 분석하였고 결과는 평균과 표준오차로 제시하였다. 유의수준은 $P < 0.05$, 통계적 경향은 $P < 0.1$ 로 정하였다. 에스트로겐과 인슐린의 이상치는 제외하였다. 연령·체중·신장·체질량 지수를 짝지어 각 군 20명을 배정한 뒤 여러 호르몬 농도를 추가로 분석하였다(표 1).

우울(BDI 문항)과 호르몬·에너지원·무기질 사이의 인과관계를 검정하기 위해 구조회귀모형을 사용하였다. 최종모형은 기저모형에서 동등성 제약을 단계적으로 적용하여 설정하였다. 본 연구의 모든 모형은 가중최소제곱 평균·분산 조정 추정법(WLSMV)으로 적합하였다. 가중최소제곱 기반 추정량은 범주형 변수에 대해 큰 표본을 요구하지 않는다[27].

측정되지 않은 변수, 결측된 혈액 검체, BDI 설문지의 무응답에는 Mplus(version 6.11, Muthén & Muthén, CA, USA)의 다중대체($n=10$)[28]로 생성한 무작위 값을 부여한 뒤 자료를 분석하였다.

본 보고의 자료는 2010년 서울에서 수행된 내분비·대사·면역·심리에 관한 대규모 FRG 연구의 일부이며, 이 주제와 관련된 자료만 제시하였다.

결과

심리 변인의 비교

BDI 전체 문항 총점의 평균은 FRG군 7.53(표준편차 5.49), 위약군 6.16(표준편차 4.26)으로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다($P=0.244$). 통상 BDI 총점 0-9는 최소 수준의 우울을 뜻한다.

생물학적 변인(호르몬·에너지원·무기질)의 비교

표 1에 두 군의 내분비·대사 변인 평균 비교를 제시하였다. 호르몬 변인에서는 성장호르몬과 에스트라디올이 FRG군에서 위약군보다 유의하게 높았다($P < 0.1$). 디히드로에피안드로스테론황산염(DHEAS)은 FRG군(66.2, 표준편차 29.1 $\mu\text{g/dL}$)이 위약군(65.2, 표준편차 31.4 $\mu\text{g/dL}$)보다 높았다($P=0.02$).

에너지원 변인에서는 인슐린, 당화혈색소(HbA1c), 인슐린저항성 지표(HOMA-IR)가 FRG군에서 위약군보다 유의하게 낮았다. 인슐린 검체의 이상치 3건(FRG군 1건, 위약군 2건)은 분석에서 제외하였다. LDL 콜레스테롤은 FRG군(141.3, 표준편차 30.1 mg/dL)이 위약군(139.1, 표준편차 31.6 mg/dL)보다 높았다($P=0.08$).

무기질 변인에서는 혈청 칼슘이 FRG군(11.4, 표준편차 1.7 mg/dL)에서 위약군(10.7, 표준편차 1.6 mg/dL)보다 유의하게 높았고($P=0.03$), 혈장 마그네슘도 FRG군(282, 표준편차 39 $\mu\text{g/dL}$)이 위약군(265, 표준편차 48 $\mu\text{g/dL}$)보다 높았다($P=0.06$).

표 1. 발효홍삼(FRG)군과 위약군의 변인 평균 비교

지표	군	2차 검체		Δ(2차-1차)	
		평균±s.d. (n)	P	평균	P
ACTH (pg/mL)	위약	20.4±10.1 (44)	0.34	2.3	0.52
	FRG	22.7±11.8 (49)		0.9	
코르티솔 (μg/dL)	위약	11.2±3.5 (44)	0.52	-0.2	0.13
	FRG	10.8±3.8 (49)		0.9	
에스트라디올 (pg/mL)	위약	14.5±7.3 (19)	0.06*	-7.4	0.06*
	FRG	18.3±7.3 (19)		1.0	
성장호르몬 (ng/mL)	위약	0.9±1.2 (20)	0.06*	-0.40	0.50
	FRG	1.8±1.4 (20)		-0.06	
DHEAS (μg/dL)	위약	65.2±31.4 (44)	0.05*	-6.2	0.03**
	FRG	66.2±29.1 (49)		0.5	
인슐린 (μU/mL)	위약	6.4±3.6 (43)	0.04**	1.0	0.01**
	FRG	6.2±2.9 (48)		-0.2	
포도당 (mg/dL)	위약	89.6±6.8 (44)	0.31	2.2	0.85
	FRG	87.4±7.1 (49)		2.5	
HbA1c (%)	위약	5.77±0.29 (44)	0.04**	0.09	0.06*
	FRG	5.70±0.27 (49)		0.06	
HOMA-IR	위약	1.42±0.80 (43)	0.06*	0.17	0.03**
	FRG	1.36±0.67 (48)		-0.09	
총콜레스테롤 (mg/dL)	위약	216.2±31.6 (44)	0.14	8.0	0.07*
	FRG	217.7±30.9 (49)		-0.2	
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	위약	139.1±31.6 (44)	0.08*	9.3	0.04**
	FRG	141.3±30.1 (49)		0.7	
칼슘(혈청) (mg/dL)	위약	10.8±1.6 (45)	0.03**	-1.0	0.06*
	FRG	11.4±1.7 (46)		-0.2	
철(혈장) (μg/dL)	위약	26.3±7.4 (41)	0.68	9.1	0.44
	FRG	26.5±11.4 (46)		8.5	
마그네슘(혈장) (μg/dL)	위약	265±48 (41)	0.06*	0.03	0.18
	FRG	282±39 (46)		0.05	
인산(혈장) (mg/dL)	위약	3.4±0.5 (41)	0.19	-5.9	0.75
	FRG	3.6±0.6 (46)		-5.8	
나트륨(혈장) (mmol/L)	위약	141.21±1.5 (41)	0.97	-4.7	0.29
	FRG	141.2±1.6 (46)		-4.5	
염소(혈장) (mmol/L)	위약	90.0±5.7 (41)	0.78	-9.9	0.88
	FRG	90.3±4.5 (46)		-9.5	

* P<0.1, ** P<0.05, *** P<0.01. s.d., 표준편차; Δ(2차-1차), 2차 검체에서 1차 검체를 뺀 값; (n), 검체 수; ACTH, 부신피질자극호르몬; DHEAS, 디히드로에피안드로스테론황산염; HbA1c, 당화혈색소; HOMA-IR, 인슐린저항성 항상성 모형 평가.

다집단 구조회귀모형

모형 구성을 위한 요인분석

관측변인으로부터 요인(잠재변인)을 확인하였다. 본 연구에서 원인 잠재변인(독립 잠재변인)은 호르몬, 에너지, 무기질 1, 무기질 2였고, 결과 잠재변인(종속 잠재변인)은 신체적 우울(SD)과 인지적 우울(CD)이었다. CD와 SD의 판정 기준은 문헌[29]과 본 연구의 요인분석에 근거하였다.

최종모형에 이르는 단계

본 연구에서 군 간 불변성 검정은 요인부하량, 구조회귀 경로, 잠재변인 평균의 세 가지였다. 이를 위해 다음과 같은 연속 단계로 모형을 분석하였다.

모형 1(형태 동일성 모형)은 기저모형으로, 연속 관측변인(호르몬·에너지원·무기질)의 평균과 범주형 관측변인(BDI 문항)을 두 군에

서 0으로 제약하였다. BDI만을 대상으로 한 요인분석에서 적합도가 대략 0.7-0.9 범위로 보고되어 있다[30]. 문헌에 보고된 BDI 요인분석의 적합도 범위를 고려할 때, BDI와 네 개의 원인 잠재변인을 포함한 본 모형 1의 적합도(RMSEA=0.033, CFI=0.888, TLI=0.875)는 수용 가능하다고 판단하였다(부록 3).

모형 2는 측정모형으로, 모든 요인부하량을 두 군에서 동일하게 제약하였다. 적합도는 양호하였고(RMSEA=0.034, CFI=0.883, TLI=0.871), 위의 기저모형 1과 유의한 차이를 보이지 않았다.

모형 3에서는 연속 관측변인의 절편을 두 군에서 동일하게 제약하고 검정하였다. 적합도는 양호하였으며(RMSEA=0.034, CFI=0.882, TLI=0.872), 모형 2의 값과 유의한 차이가 없었다.

모형 4에서는 각 BDI 문항 범주형 변수의 요인부하량과 임계치를 제약하였다. 모형 4의 적합도는 양호하였고(RMSEA=0.034,

CFI=0.879, TLI=0.872), 모형 3과 모형 4의 적합도 차이는 유의하지 않았다(부록 3).

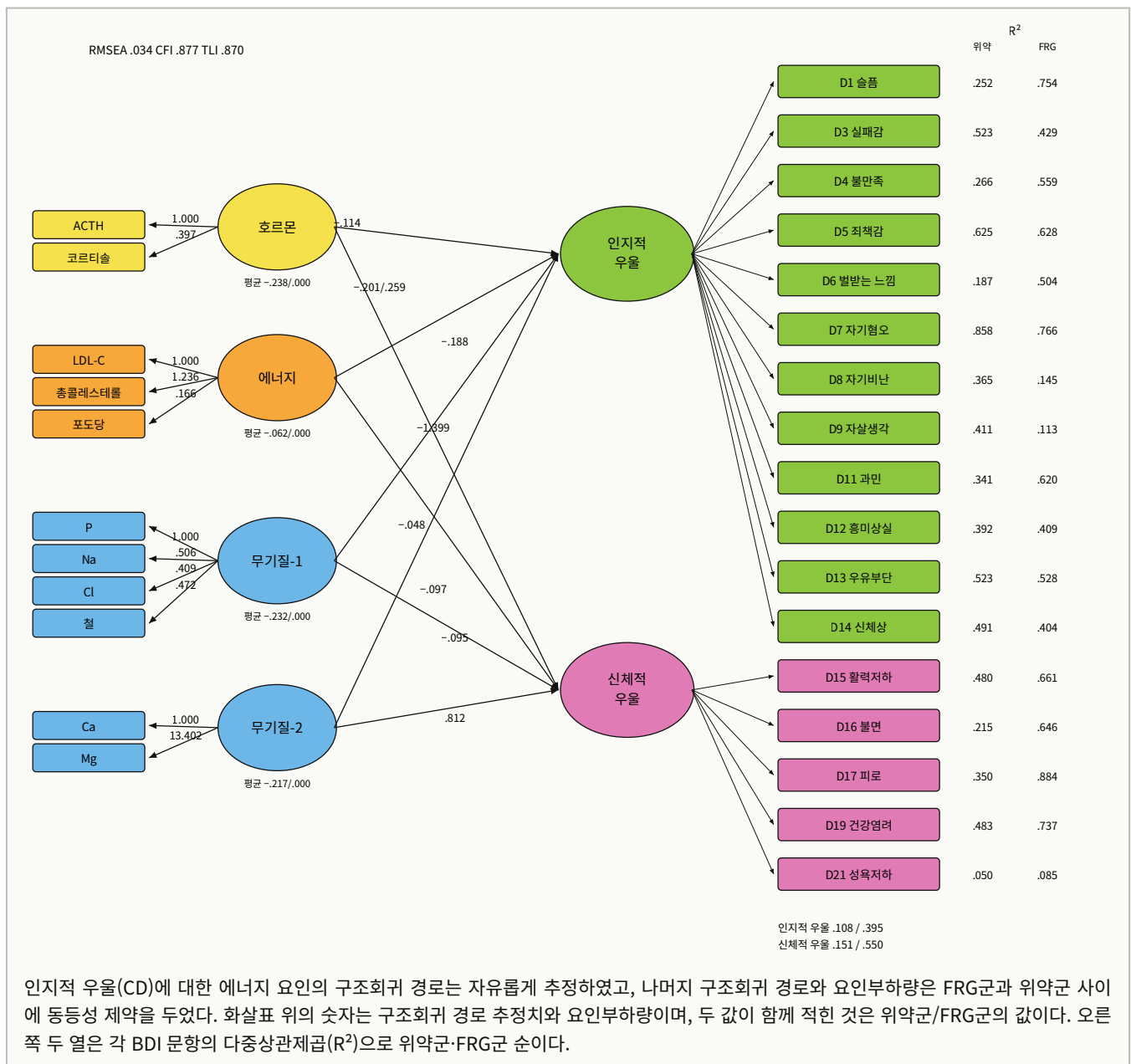
모형 5에서는 두 군의 구조회귀 경로를 동일하다고 두고 개별 구조회귀 경로에 동등성 제약을 가한 뒤 Wald 검정으로 분석하였다. CD에 대한 에너지 요인의 구조회귀 경로 추정치는 4.495($P=0.034$)로 두 군 사이에 유의한 차이가 있었으며, 따라서 동등성 가설은 기각되었다.

최종모형의 추정치

이 결과에 근거하여 최종모형을 구성하였다(그림 2). CD에 대한 에너지 요인의 구조회귀 경로는 자유롭게 추정하고, 나머지 구조회귀 경로와 요인부하량은 두 군에 대해 제약하였다. CD에 대한 에너지 요인의 구조회귀 추정치는 FRG군(0.259)이 위약군(-0.201)보다 유의하게 높았다.

에너지 요인에 대한 LDL 콜레스테롤의 요인부하량을 1로 두었을 때, 총콜레스테롤의 요인부하량은 1.246, 포도당의 요인부하량은 매우 낮은 0.166이었다.

그림 2. 최종 구조회귀모형



고찰

여러 연구가 인삼 또는 홍삼 섭취가 우울 증상을 개선한다고 보고하였다. 그러나 그러한 변화는 혈류[32]나 생쥐의 강제수영검사[33]를 통해 제시되었을 뿐, 사람의 정서 상태로 제시되지는 않았다. 우울은 통상 자기보고식 BDI와 같은 설문으로 측정한다. BDI는 건강한 사람과 정서장애로 진단받은 사람 모두에서 우울 증상을 평가하는 데 가장 널리 쓰이는 도구의 하나이다[30].

호르몬 요인과 BDI 요인

본 연구에서 호르몬 요인은 ACTH와 코르티솔 측정치로 구성되었다. 우울 환자가 높은 코르티솔 농도를 보인다는 것은 잘 알려져 있으나, 본 연구에서 코르티솔은 우울과 음의 인과관계를 보였다. 이는 참여자들이 낮은 BDI 값에서 드러나듯 우울이 없는 비교적 건강한 여성이었기 때문일 수 있다. 따라서 정상 범위의 코르티솔 농도는 우울 증상을 함께 덜어 주는 역할을 할 가능성이 있다.

에너지 요인과 BDI 요인

LDL 또는 총콜레스테롤의 낮은 농도가 우울과 양의 상관관계를 보인다는 보고가 있다[34]. 이 보고들은 세로막 세로토닌수용체에서의 세로토닌 흡수[35], 다불포화지방산 특히 오메가-3 지방산의 공급[36], 지질뿔목의 엔도카나비노이드수용체[37], 뉴런의 말아집 형성[38] 등 여러 가설과 연결된다.

Bouwman 등은 우울 증상이 포도당 대사의 결함과 양의 상관관계를 보인다고 보고하였다[39]. 그러나 본 연구에서는 에너지 요인에 대한 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 요인부하량(1.236, 1.000)이 혈당의 요인부하량(0.166)보다 높았다. 가능한 설명은 본 연구의 채혈이 8시간 야간 공복 후에 이루어졌다는 점이다. 식후에는 인슐린이 조절하는 혈당이 주된 에너지원인 반면, 공복 후에는 혈중 지질이 에너지대사의 주된 요인이 된다. 공복 중 혈중 지질의 주요 조절자 가운데 하나가 성장호르몬이다[40]. 그러나 순환하는 유리지방산은 뇌에서 에너지원으로 쓰일 수 없으므로, 지질 농도만으로는 우울과의 관계를 설명하지 못한다.

표 2. 참여자의 신체계측 자료

항목	FRG (n=49)	위약 (n=44)	P
연령(세)	58.4±5.5	58.4±5.9	1.00
체중(kg)	57.1±6.7	57.6±6.6	0.80
신장(cm)	157.7±5.3	156.5±5.3	0.26
체질량지수(kg/m ²)	22.9±2.4	23.6±2.5	0.17
허리둘레(cm)	32.8±2.4	33.4±2.3	0.10
엉덩이둘레(cm)	37.0±1.9	37.4±2.0	0.30
허리/엉덩이 비	0.89±0.03	0.89±0.04	0.31

평균±표준오차.

본 연구에서 케톤체를 분석하지는 않았으나, 케톤체는 지질과 우울의 관계라는 수수께끼를 풀 수 있는 하나의 실마리이다. 케톤체는 뇌의 주요 에너지원이기 때문이다[41]. 통상 케톤체 농도는 유리지방산과 양의 상관관계를 보이며, 혈중 케톤체는 식후 상태(6 mmol/L)에서 공복 상태(25 mmol/L)로 갈수록 증가한다[42].

본 연구에서 에너지 요인은 위약군에서 CD와 음의 인과관계(-0.169)를 보인 반면 FRG군에서는 양의 관계(0.259)를 보였으며, 이는 FRG군에서 에너지대사 효율이 높아졌을 가능성을 시사한다.

결론

CD에 대한 에너지 요인의 계수는 FRG군과 위약군 사이에서 유의한 차이를 보였다. 에너지 요인에 대한 LDL 및 총콜레스테롤의 요인부하량은 포도당의 요인부하량보다 높았다. 콜레스테롤은 케톤체를 포함한 지질과 지질 유도체의 대표값으로 해석할 수 있다.

위약군에서 CD와 SD의 SMC는 작았지만, 호르몬·에너지·무기질 요인은 일부 BDI 요인에 서로 다른 효과를 보였다. SMC의 나머지 부분은 프로스타글란딘, E2, DHEAS 등 다른 변수로 설명될 수 있다.

본 연구에 사용한 진세노사이드는 생물학적 활성과 흡수를 높이기 위해 발효한 것이다. 스테로이드성 진세노사이드의 효과는 종류·용량·비율·투여 기간에 따라 달라지므로, 단일 진세노사이드를 사용한 후속 연구와 우울 환자군과 건강한 대조군을 비교하는 연구가 도움이 될 것이다.

감사의 글

원고 교정을 도와준 John Mensing 씨에게 감사드린다. 이 연구는 대한민국 차세대바이오그린21사업(과제번호 PJ009543), 농촌진흥청, 중소기업청(SA114187)의 지원으로 수행되었다.

부록 1. 참여자의 신체계측 자료

부록 2. 시약 및 기기

표 3. 혈액 지표별 검사법·시약·분석기기

검사 항목	검사법	시약 키트	제조사(국가)	분석기기(모델)
포도당(S)	효소법	Glucose Hexokinase	Bayer, USA	ADVIA 1650 (Bayer, Japan)
인슐린	ECLIA	Insulin	Roche, Germany	MODULAR ANALYTICS E170 (Roche)
총콜레스테롤	효소·비색법	Cholesterol reagent	Bayer, USA	ADVIA 1650 (Bayer, Japan)
LDL 콜레스테롤	효소·비색법	LDL-cholesterol	Bayer, USA	ADVIA 1650 (Bayer, USA)
나트륨(Na)	이온선택전극	Na ion selective electrode	Bayer, USA	ADVIA 1650 (Bayer, Japan)
철(Fe)	비색법	Fe ion selective electrode	Roche, Germany	Modular Analytics P (Roche)
염소(Cl)	이온선택전극	ion selective electrode	Bayer, USA	ADVIA 1650 (Bayer, Japan)
칼륨(K)	이온선택전극	ion selective electrode	Bayer, USA	ADVIA 1650 (Bayer, Japan)
인(P)	포스포몰리브데이트·UV	Inorganic phosphorus reagents	SIEMENS, USA	ADVIA 1650 (SIEMENS)
칼슘(Ca)	비색법	CALCIUM reagents	SIEMENS, USA	ADVIA 1650 (SIEMENS)
코르티솔	RIA	Coat-A-Count Cortisol	SIEMENS, USA	COBRA 5010 QUANTUM (PACKARD)
ACTH	IRMA	ACTH IRMA	BRAHMS, Germany	COBRA 5010 QUANTUM (PACKARD)
DHEA-S	RIA	Coat-A-Count DHEA-sulphate	SIEMENS, USA	COBRA 5010 QUANTUM (PACKARD)
에스트로겐(E2)	CLIA	ADVIA Centaur Estradiol	Bayer, USA	ADVIA Centaur (Bayer)
HGH(S)	CLIA	Immulite 2000 GH	DPC, USA	Immulite 2000 (DPC)

부록 3. 모형별 동등성 제약과 적합도

표 4. 모형별 동등성 제약 조건과 적합도 지수

모형	연속변인	범주형변인	RMSEA	CFI	TLI
모형 1	형태 동일성: (1) 요인부하량·절편·분산 자유 추정 (2) 군 간 요인평균 =0	(1) 요인부하량·임계치 자유 추정 (2) 척도요인을 군 간 1로 고정 (3) 평균을 군 간 0으로 제약	0.033	0.888	0.875
모형 2	측정 동일성: (1) 절편·분산 자유 추정, 요인평균 군 간 0 고정 (2) 요인부하량의 군 간 동등성 검정	—	0.034	0.883	0.871
모형 3	절편 동일성: (1) 요인평균 자유 추정 (2) 요인부하량·절편 군 간 동등 제약	—	0.034	0.882	0.872
모형 4	절편 동일성: (1) 요인평균 자유 추정 (2) 요인부하량·분산·절편 군 간 동등 제약	(1) 요인부하량·임계치 군 간 동등 제약 (2) 2군의 척도요인·평균 자유 추정	0.034	0.879	0.872
모형 5	구조회귀 경로 추정치의 군 간 동등성 검정		0.033	0.883	0.877

RMSEA, 근사오차평균제곱근; CFI, 비교적합지수; TLI, Tucker-Lewis 지수.

참고문헌

- WHO. What is depression? WHO; 2012.
- WHO. Depression: a global crisis. World Mental Health Day; 2012.
- Booij L, Van der Does AJ, Riedel WJ. Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Mol Psychiatry* 2003;8(12):951-73.
- Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007;12(4):331-59.
- Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression. *Mol Psychiatry* 2002;7(3):254-75.
- Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 2000;110(1-2):73-81.
- Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff KA, Gray N, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53(8):707-42.
- Noguchi KK, Lau K, Smith DJ, Swiney BS, Farber NB. Glucocorticoid receptor stimulation and the regulation of neonatal cerebellar neural progenitor cell apoptosis. *Neurobiol Dis* 2011;43(2):356-63.
- Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 2008;13(11):993-1000.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160(8):1516-8.
- Bonne O, Krausz Y, Shapira B, Bocher M, Karger H, Gorfine M, et al. Increased cerebral blood flow in depressed patients responding to electroconvulsive therapy. *J Nucl Med* 1996;37(7):1075-80.
- Vahdat Shariatpanaahi M, Vahdat Shariatpanaahi Z, Moshtaaghi M, Shahbaazi SH, Abadi A. The relationship between depression and serum ferritin level. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(4):532-5.
- Nguyen PH, Grajeda R, Melgar P, Marcinkevage J, DiGirolamo AM, Flores R, et al. Micronutrient supplementation may reduce symptoms of depression in Guatemalan women. *Arch Latinoam Nutr* 2009;59(3):278-86.
- Iosifescu DV, Bolo NR, Nierenberg AA, Jensen JE, Fava M, Renshaw PF. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63(12):1127-34.
- Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 2006;67(2):362-70.
- Mintel. Complementary and alternative medicines—US—July 2008. Chicago, IL: Mintel Intl; 2008.
- Lee Y, Jin Y, Lim W, Ji S, Choi S, Jang S, et al. A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84(4):463-8.
- Hien TT, Kim ND, Pokharel YR, Oh SJ, Lee MY, Kang KW. Ginsenoside Rg3 increases nitric oxide production via increases in phosphorylation and expression of endothelial nitric oxide synthase. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;246(3):171-83.
- Niu CS, Yeh CH, Yeh MF, Cheng JT. Increase of adipogenesis by ginsenoside (Rh2) in 3T3-L1 cell via an activation of glucocorticoid receptor. *Horm Metab Res* 2009;41(4):271-6.
- Yang CS, Ko SR, Cho BG, Shin DM, Yuk JM, Li S, et al. The ginsenoside metabolite compound K, a novel agonist of glucocorticoid receptor, induces tolerance to endotoxin-induced lethal shock. *J Cell Mol Med* 2008;12(5A):1739-53.
- Wu J, Pan Z, Wang Z, Zhu W, Shen Y, Cui R, et al. Ginsenoside Rg1 protection against beta-amyloid peptide-induced neuronal apoptosis via estrogen receptor alpha and glucocorticoid receptor-dependent anti-protein nitration pathway. *Neuropharmacology* 2012;63(3):349-61.
- Kim SO, You JM, Yun SJ, Son MS, Nam KN, Hong JW, et al. Ginsenoside Rb1 and Rg3 attenuate glucocorticoid-induced neurotoxicity. *Cell Mol Neurobiol* 2010;30(6):857-62.
- Kwak YS, Woo JJ, Hwang SY, Kyung JS, Kim SK. Effect of crude saponin fraction from Korean red ginseng on physiological functions of old female rat. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2000;29(3):460-5.
- Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, et al. Korean red ginseng (Panax ginseng) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(1):46-56.

25. Lee HJ, Lee YH, Park SK, Kang ES, Kim HJ, Lee YC, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Metabolism* 2009;58(8):1170–7.
26. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96(1):23–43.
27. Muthén B. Latent variable structural equation modeling with categorical data. *J Econometrics* 1983;22(1–2):43–65.
28. Rubin DB. Illustrating the use of multiple imputations to handle nonresponse in sample surveys. *Proc 42nd Session of the International Statistical Institute*; 1979. p. 517–32.
29. Poole H, Bramwell R, Murphy P. Factor structure of the Beck depression inventory-II in patients with chronic pain. *Clin J Pain* 2006;22(9):790–8.
30. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8(1):77–100.
31. Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling. NY: The Guilford Press; 2005. p. 219.
32. Choi HK, Seong DH, Rha KH. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1995;7(3): 181–6.
33. Kim NH, Kim KY, Jeong HJ, Kim HM. Antidepressant-like effect of altered Korean red ginseng in mice. *Behav Med* 2011;37(2):42–6.
34. Aijanseppa S, Kivinen P, Helkala EL, Kivela SL, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(7):629–34.
35. Alvarez JC, Cremniter D, Lesieur P, Gregoire A, Gilton A, Macquin MI, et al. Low blood cholesterol and low platelet serotonin levels in violent suicide attempters. *Biol Psychiatry* 1999;45(8):1066–9.
36. Sinclair AJ, O'Dea K, Dunstan G, Ireland PD, Niall M. Effects on plasma lipids and fatty acid composition of very low fat diets enriched with fish or kangaroo meat. *Lipids* 1987;22(7): 523–9.
37. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003;83(3): 1017–66.
38. Merkler D, Klinker F, Jurgens T, Glaser R, Paulus W, Brinkmann BG, et al. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content. *Ann Neurol* 2009;66(3):355–65.
39. Bouwman V, Adriaanse MC, van 't Riet E, Snoek FJ, Dekker JM, Nijpels G. Depression, anxiety and glucose metabolism in the general Dutch population: the New Hoorn study. *PLoS One* 2010;5(4):e9971.
40. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009;30(2):152–77.
41. Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70(3):243–51.
42. Owen OE, Felig P, Morgan AP, Wahren J, Cahill GF Jr. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 1969;48(3):574–83.

본 문서는 Lee KJ, Ji GE. The effect of fermented red ginseng on depression is mediated by lipids. *Nutr Neurosci* 2014;17(1):7–15. <https://doi.org/10.1179/1476830513Y.0000000059> 의 국문 번역본이다. 수치·통계량은 원문을 그대로 옮겼으며, 해석상 차이가 있을 경우 원문이 우선한다.